

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

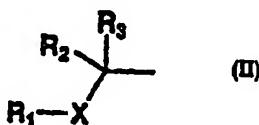
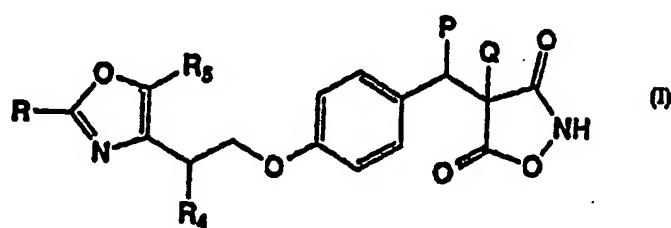
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 413/12, 413/14, A61K 31/42, 31/435, 31/47, 31/44, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO95/18125
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02233	(22) 国際出願日 1994年12月26日(26.12.94)	(43) 国際公開日 1995年7月6日(06.07.95)
(30) 優先権データ 特願平5/354385 1993年12月27日(27.12.93) JP		(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
		添付公開書類 国際調査報告書
<p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)[JP/JP] 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新海久(SHINKAI, Hisashi)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)</p>		

(54) Title : ISOXAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND USE THEREOF

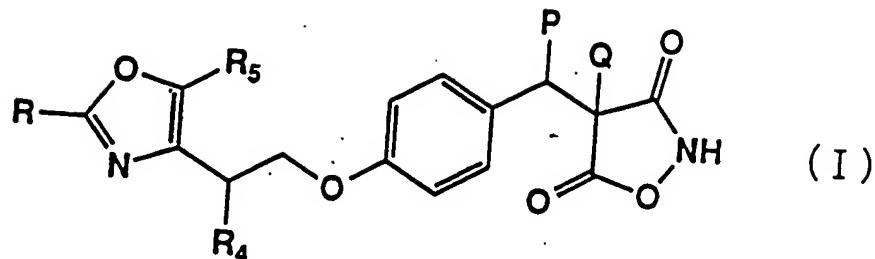
(54) 発明の名称 イソオキサゾリジンジオン誘導体およびその用途



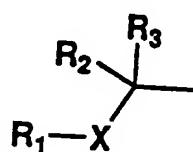
(57) Abstract

A novel isoxazolidinedione derivative represented by general formula (I) or a medicinally acceptable salt thereof, wherein R represents an optionally substituted aromatic hydrocarbon group, optionally substituted cycloaliphatic hydrocarbon group, optionally substituted heterocyclic group, optionally substituted fused heterocyclic group, or the group (II), R<sub>4</sub> represents hydrogen or lower alkyl; R<sub>5</sub> represents lower alkyl; and P and Q represent each hydrogen, or P and Q are combined with each other to represent a bond. The derivative and salt thereof have excellent hypoglycemic and blood lipid lowering activities and hence are promising as remedies for diabetes and complications thereof and for the related diseases such as hyperlipemia.

## 一般式 (I)



[式中、Rは置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい縮合複素環基、又は下記一般式



で表される基であり、R<sub>4</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sub>5</sub>は低級アルキル基であり、P及びQは水素原子であるか又はPとQは一緒になって結合を表す]で表される新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。該イソオキサゾリジンジオン誘導体およびその医薬上許容し得る塩は、優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有し、糖尿病及びその合併症の治療薬並びに高脂血症治療薬等の関連疾患の治療薬としての有用性が期待される。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スードン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	ベルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	I E	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジエール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カムルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴィエトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		

## 明細書

## イソオキサゾリジンジオン誘導体およびその用途

## 「技術分野」

本発明は、新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体に関するものであり、更に詳しくは、血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有し、糖尿病及びその合併症の治療薬、高脂血症治療薬等の関連疾患の治療薬として有用な新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体に関する。

## 「背景技術」

一般に、インシュリン非依存性糖尿病（NIDDM）の治療は、食事療法、運動療法、インシュリン又は経口的に活性な血糖低下剤投与との組み合わせで行われている。現在、かかる経口的に活性な血糖低下剤としては、トルプタミド、クロロプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド等のようなスルホニル尿素系薬剤、或はフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミン等のようなビグアナイド系薬剤が知られている。

しかしながら、スルホニル尿素系薬剤においては、強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤且つ遷延性の低血糖を引き起こすことがあり、また慢性的に使用するとその有効性を喪失することがある。また、ビグアナイド系薬剤は、重篤な乳酸-アシドーシスを引き起こしやすい。すなわちこれらの薬剤を使用するに当たっては十分な注意が必要であった。

一方、特開昭61-85372号公報には、[5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン]等のチアゾリジンジオン誘導体が、また特開昭60-51189号公報には、[(土)-5-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イル-メトキシ)ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン]等のチアゾリジンジオン誘導体が、血糖低下作用を有することが記載されている。また特開平3-170478号公報には、[5-[4-[2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]-2,4-オキサゾリジンジオン]等のオキサゾリジンジオン誘導体が、WO92/02520には、

[5-[4-[2-[N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル]アミノエトキシ]ベンジル]-2,4-オキサゾリジンジオン]等のオキサゾリジンジオン誘導体が、血糖低下作用及びコレステロール低下作用を有することが記載されている。

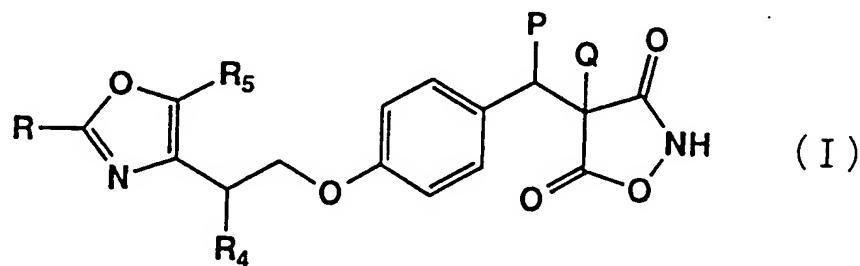
しかしながら、これら化合物は活性的に必ずしも充分満足できるものではなく、又毒性等の副作用の面でもその使用が懸念されるところがあった。またこれら文献には、本発明化合物のごときイソオキサゾリジンジオン誘導体を示唆する記載はない。

### 「発明の開示」

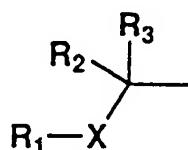
本発明者らは、糖尿病及びその合併症、並びに高脂血症治療薬に有効な化合物を提供すべく鋭意検討した結果、優れた血糖低下作用と血中脂質低下作用を有し、かつ低毒性の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体を見い出し、本発明を完成するに至った。

即ち本発明は、下記(1)乃至(14)に示す新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体に関する。

#### (1) 一般式(I)



[式中、Rは置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい縮合複素環基、又は下記一般式



(式中、R<sub>1</sub> は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は同一又は異なっていてもよくそれぞれ水素原子又は低級アルキル基であり、Xは酸素原子、硫黄原子又は二級アミノ基である) で表される基であり、R<sub>4</sub> は水素原子、低級アルキル基又は水酸基であり、R<sub>5</sub> は水酸基で置換されてもよい低級アルキル基であり、P及びQはそれぞれ水素原子であるか又はPとQは一緒になって結合を表す] で表される新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(2) R<sub>4</sub> が水素原子であり、R<sub>5</sub> が低級アルキル基である上記(1)記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(3) Rが置換されてもよいフェニル基、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の置換されてもよい芳香族複素環基、又はそれら芳香族複素環とベンゼン環とが縮合してなる置換されてもよい縮合芳香族複素環基である上記(2)記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

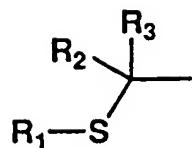
(4) Rがフェニル基、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の芳香族複素環基、又はそれら芳香族複素環とベンゼン環とが縮合してなる縮合芳香族複素環基である上記(3)記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(5) Rがフェニル基、又はベンゼン環と硫黄原子を含む5乃至6員の複素環とが縮合した縮合芳香族複素環基である上記(3)記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

(6) Rがフェニル基、ベンゾチエニル基、又は1-メチル-1-(2-ピリジルチオ)メチル基である上記(2)記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容され得る塩。

(7) Rがフェニル基である上記(2)記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容され得る塩。

(8) Rが



である上記（2）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

（9）R<sub>1</sub> は置換されてもよいフェニル基、又は硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を含む 5 乃至 6 員の置換されてもよい芳香族複素環基である上記（8）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

（10）R<sub>1</sub> が硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を含む 5 乃至 6 員の芳香族複素環基である上記（8）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

（11）R<sub>1</sub> が窒素原子を含む 5 乃至 6 員の芳香族複素環基である上記（8）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

（12）R<sub>1</sub> がピリジル基である上記（8）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

（13）4 - [4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオン；

4 - [4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデン] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオン；

4 - [4 - [2 - (2 - ベンゾチエニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオン；および

4 - [4 - [2 - [5 - メチル - [2 - (2 - ピリジルチオ) エチル] - 4 - オキサゾリル] エトキシ] ベンジル] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオンから選ばれる上記（1）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

（14）上記（1）記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩及び担体を含有する医薬組成物。

- (15) 糖尿病の予防又は治療剤である上記(14)記載の医薬組成物。
- (16) 高脂血症の予防又は治療剤である上記(14)記載の医薬組成物。
- (17) 動脈硬化予防剤である上記(14)記載の医薬組成物。

ここで、本明細書において「芳香族炭化水素基」とは、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基等を意味するが、ベンジル基等のアラルキル基であってもよい。好ましくはフェニル基である。

「環式脂肪族炭化水素基」とは、炭素原子数3乃至7個の環式脂肪族炭化水素基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロブタジエニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基等である。好ましいものとしては、炭素原子数5乃至7個の環式脂肪族炭化水素基であり、具体的にはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基であり、特に好ましくはシクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

「複素環基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個、好ましくは1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の複素環基、好ましくは芳香族複素環基を意味する。具体的にはチエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、ジチアゾリル基、ジオキソラニル基、ジチオリル基、ピロリジニル基、ジチアジアジニル基、チアジアジニル基、モルホリニル基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基であり、好ましくはチエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基であり、特に好ましくはピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基である。

「縮合複素環基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個、好ましくは1乃至2個の複素原子を含む5乃至6員の複素環、好ましくは芳香族複素環同士が縮合した環、又はこれら複素環、好ましくは芳香族複素環と、4乃至6員の芳香族炭化水素環、好ましくはフェニル基とが縮合した環である。具体的にはフロイソキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノイソチアゾリル基、チエノチアゾリル基、チエノチアゾリル基、イミダゾピラゾリル基、シクロペニタピラゾリル基、ピロロピロリル基、シクロペニタチエニル基、チエノチエニル基、オキサジアゾロピラジニル基、ベンゾフラザニル基、チアジアゾロピリジニル基、トリアゾロチアジニル基、トリアゾロピリミジニル基、トリアゾロピリジニル基、ベンゾトリアゾリル基、オキサゾロピリミジニル基、オキサゾロピリジニル基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾロピリダジニル基、チアゾロピリミジニル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ピラゾロトリアジニル基、ピラゾロチアジニル基、イミダゾピラジニル基、ブリニル基、ピラゾロピリダジニル基、ピラゾロピリミニジル基、イミダゾピリジニル基、ピラノピラゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾオキサチオリル基、ベンゾジオキサリル基、ジチオロピリミジニル基、ベンゾジチオリル基、インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、フロピリミジニル基、フロピリジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、チエノピラジニル基、チエノピリミジニル基、チエノジオキシニル基、チエノピリジニル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、シクロペニタオキサジニル基、シクロペニタフラニル基、ベンゾチアジアジニル基、ベンゾトリアジニル基、ピリドオキサジニル基、ベンゾオキサジニル基、ピリミドチアジニル基、ベンゾチアジニル基、ピリミドピリダジニル基、ピリミドピリミジニル基、ピリドピリダジニル基、ピリドピリミジニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾキサチニル基、ベンゾジオキシニル基、ベンゾジチニル基、ナフチリジニル基、イソキノリニル基、キノリニル基、ベンゾピラニル基、ベンゾチオピラニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、インドリニル基等であり、好ましくはベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾ

リル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾオキサチオリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾジチオリル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、ベンゾチアジアジニル基、ベンゾトリアジニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾチアジニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾキサチイニル基、ベンゾジオキシニル基、ベンゾジチイニル基、イソキノリニル基、キノリニル基、ベンゾピラニル基、ベンゾチオピラニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、インドリニル基であり、特に好ましくはインドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、イソキノリニル基、キノリニル基である。

「低級」とは基を構成する炭素原子の数が1乃至6個であることを意味し、好ましくは炭素原子数1乃至4個である。

「低級アルキル基」とは、炭素原子数1乃至6個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等である。好ましいものとしては、炭素原子数1乃至4個のアルキル基で、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

「置換されてもよい」とは、1乃至3個の置換基により置換されてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよい。置換基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基等の低級アルコキシ基；ハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；水酸基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等のアシル基；ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピ

オニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等のアシルオキシ基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基等のアラルキルオキシ基；メルカプト基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブトキシチオ基、イソブトキシチオ基、*tert*-ブトキシチオ基等のアルキルチオ基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基等のアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等のジアルキルアミノ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アミド基；トリフルオロメチル基；ホスホリル基；スルホニル基；スルホニルオキシ基；スルファモイル基；メチルホスホンアミド基、エチルホスホンアミド基、プロピルホスホンアミド基、イソプロピルホスホンアミド基等のアルキルホスホンアミド基；メチレンジオキシ基；メトキシホスホリル基、エトキシホスホリル基、プロポキシホスホリル基、イソプロポキシホスホリル基等のアルコキシホスホリル基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等のアルキルスルホニル基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等のアルキルスルホニルアミノ基等である。好ましいものとしては、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、アシルオキシ基、スルホニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基である。

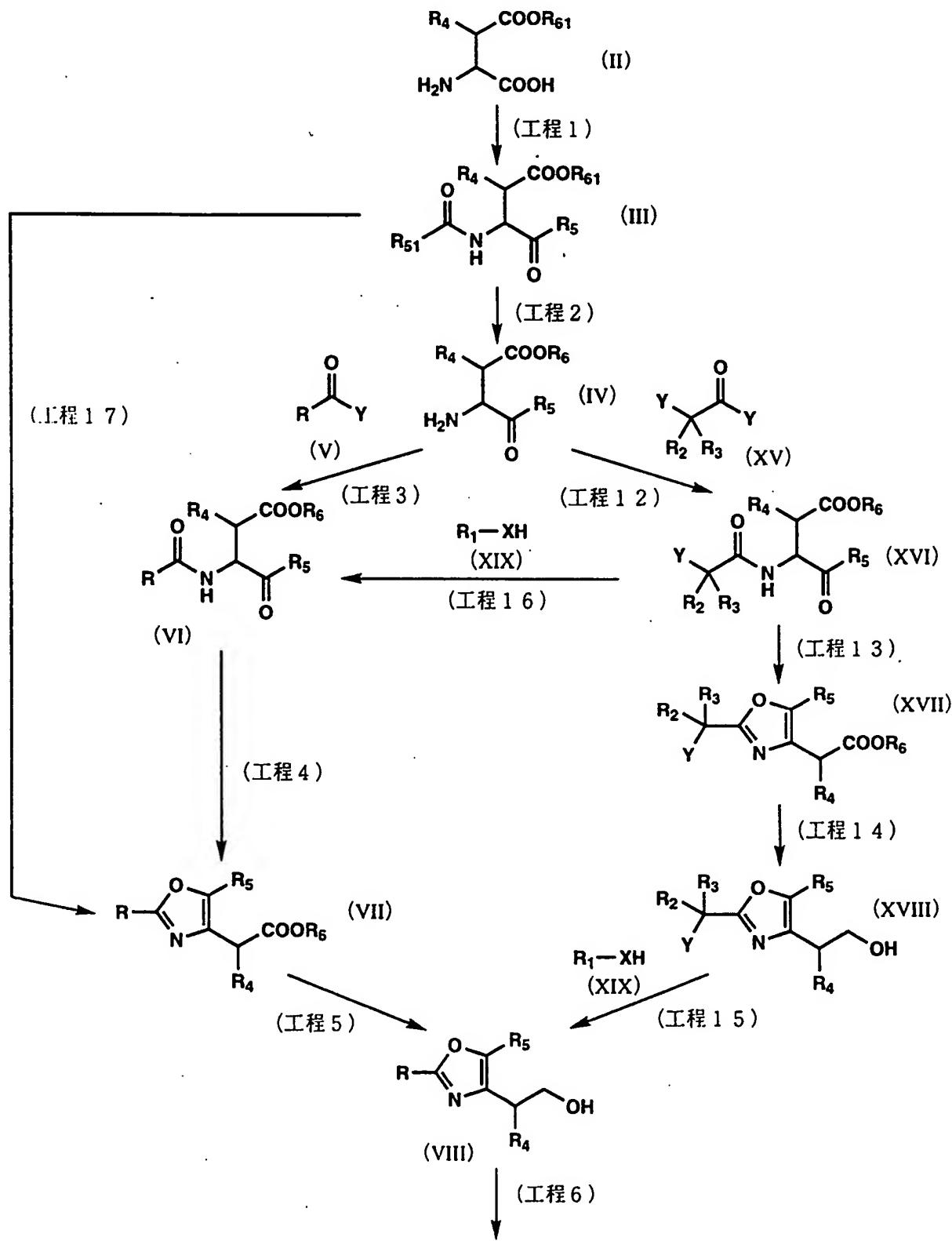
「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式(I)で示される新規イソオキサゾリジンジオン誘導体と無毒性の塩を形成するものであればいかなるものであってもよい。例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、

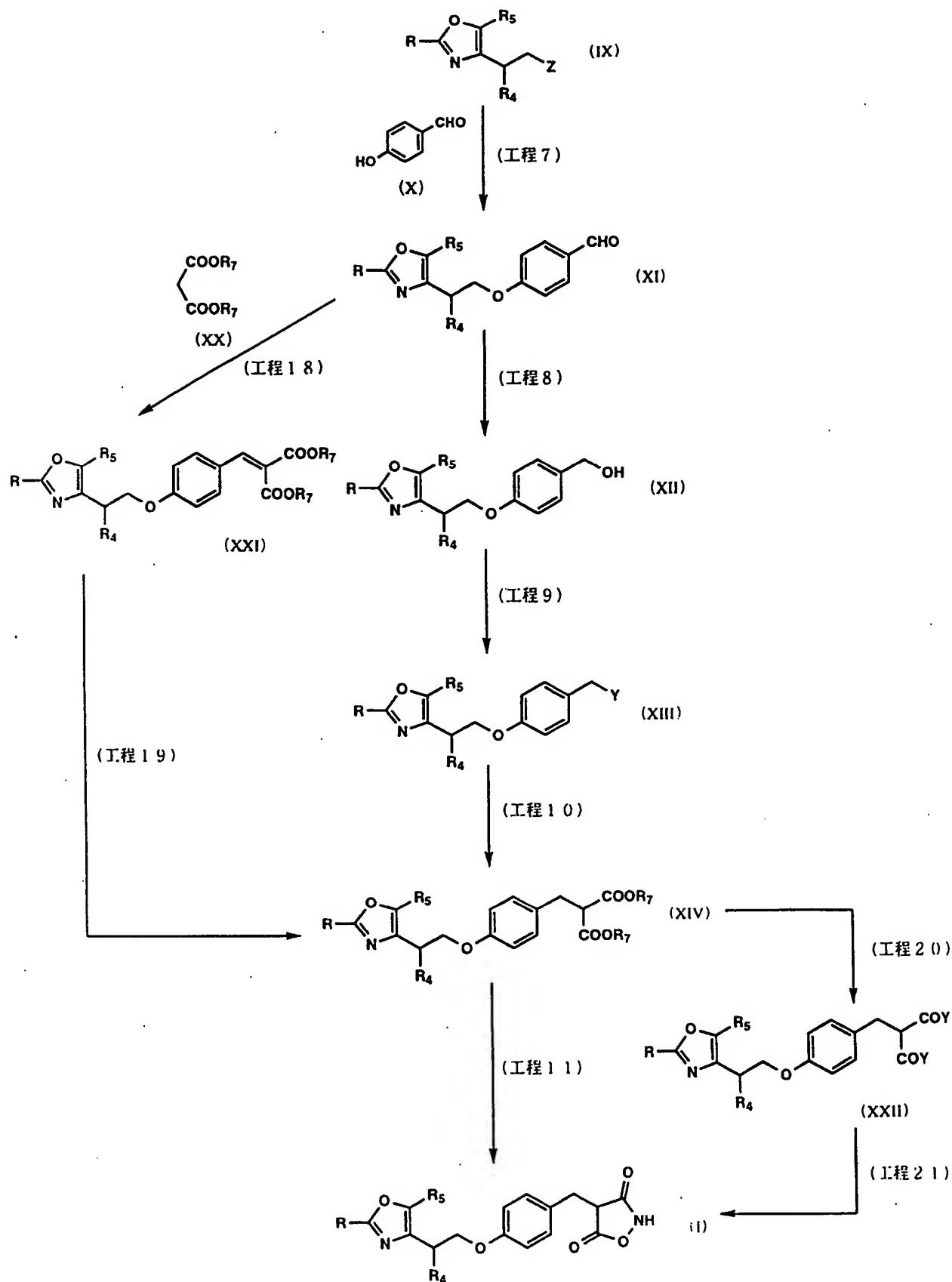
カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩等を挙げることができる。

本発明の化合物は、優れた血糖低下作用、血中脂質低下作用を有し、糖尿病及び高脂血症の予防及び治療薬として有用であるばかりでなく、動脈硬化予防薬としての用途も期待される。本発明の化合物である一般式（I）で示される化合物またはその医薬上許容し得る塩類を、医薬製剤として用いる場合は、通常、それ自体公知の薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、增量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矫味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぶん等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物（I）を0.01～1000mg、特に0.05～100mgを投与するのが好ましい。

また、一般式（I）で示される化合物は、1個又は2個以上の不斉炭素を有しており、1個の場合は、純粹な光学活性体、その任意の割合の混合物、或はラセミ体が存在し、また2個以上の場合には、光学的に純粹なジアステレオマー、そのラセミ体、或はそれらの組み合わせ、及び比率が任意の混合物が存在するが、そのいずれも本発明の範囲に属するものである。場合によっては水和物であってもよい。また、上記化合物（I）はその構造からして明らかのように、当然ケトーエノール型互変異性体として存在しえるが、そのいずれも本発明の範囲に属するものである。

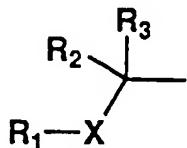
本発明の化合物は、例えば下記の方法によって合成することができるが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものでないことはもちろんである。





## (工程 1)

化合物 (III) [式中、 $R_6$  はベンジル基等のカルボキシル保護基を意味し、 $R_5$  は低級アルキル基、置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい縮合複素環基、又は下記一般式



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び $R_3$  は前述のとおりである。) で表される基であり、 $R_4$  及び $R_5$  は前述のとおりである] は、アスパラギン酸エステル誘導体である化合物 (II) (式中、 $R_4$  及び $R_5$  は前述のとおりである) をピリジン又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物中、室温乃至加温下にて反応させ、水で処理することにより合成することができる。この反応においては、4-ジメチルアミノピリジンを加えることが好ましいことがある。

## (工程 2)

化合物 (IV) (式中、 $R_6$  はアルキル基を意味し、 $R_4$  及び $R_5$  は前述のとおりである) は、化合物 (III) (式中、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及び $R_7$  は前述のとおりである) を塩酸等の酸性溶媒中、加熱することにより  $R_6-CO-$  で表される N-アセチル基等の N-アシル基を脱離させる。この時同時に  $R_6$  が脱離するため、更に塩化水素等の酸の存在下、メタノール、エタノール又はプロパノール等のアルコール溶媒中で反応させてエステル化することにより合成することができる。

## (工程 3)

化合物 (VI) (式中、 $R$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び $R_6$  は前述のとおりである) は、化合物 (IV) (式中、 $R_4$ 、 $R_5$  及び $R_6$  は前述のとおりである) と化合物 (V) (式中、Y はハロゲン原子を意味し、R は前述のとおりである) とをトリエチルアミン、ピリジン又は N-メチルモルホリン等の塩基存在下に、ベンゼン、トル

エン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、ピリジン若しくはアセトン等の有機溶媒、又はこれらの混合溶媒中で、冷却下乃至室温下で反応させることにより合成することができる。

(工程 4)

化合物 (VII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>6</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (VI) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>6</sub> は前述のとおりである) を硫酸又はp-トルエンスルホン酸等の酸触媒及び無水酢酸等の脱水剤の存在下、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、クロロホルム若しくはテトラヒドロフラン等の有機溶媒又は無溶媒で、室温乃至加温下、好ましくは加温下に反応させることにより合成することができる。

(工程 5)

化合物 (VIII) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (VII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>6</sub> は前述のとおりである) をジイソブチルアルミニウムハイドライド等の還元剤を用いて、ベンゼン、トルエン、エーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中で常法により還元することにより合成することができる。

(工程 6)

化合物 (IX) (式中、Zはp-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基若しくはメタンスルホニルオキシ基等又はハロゲン原子等の脱離基を意味し、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (VIII) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) とp-トルエンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド又はメタンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライド類或は三臭化リン若しくは塩化チオニル等のハロゲン化剤を、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン又はピリジン等の塩基の存在下に、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン若しくは酢酸エチル等の有機溶媒、若しくはこれらの混合溶媒中

又は無溶媒で、冷却下乃至加温下に反応させることにより合成することができる。

(工程 7)

化合物 (XI) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (IX) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びZは前述のとおりである) と4-ヒドロキシベンズアルデヒド (X) を水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、トリエチルアミン又は荷性ソーダ等の塩基の存在下に、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン又はジメトキシエタン等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下に反応させることにより合成することができる。

(工程 8)

化合物 (XII) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (XI) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) をエタノール、イソプロパノール等の溶媒中、ソジウムボロハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、リチウムボロハイドライド又はジブチルアルミニウムハイドライド等の触媒により還元することにより合成することができる。

(工程 9)

化合物 (XIII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びYは前述のとおりである) は、化合物 (XII) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) をピリジン、ジオキサン等の溶媒中、臭化水素、三塩化リン、三臭化リン又は塩化チオニル等のハロゲン化剤を加え、塩化亜鉛等の触媒の存在下又は非存在下、室温乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、化合物 (XII) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) を無水四塩化炭素等の溶媒中、トリフェニルホスフィン等を加え、室温乃至加温下で反応させることによっても合成することができる。

(工程 10)

化合物 (XIV) (式中、R<sub>7</sub> は低級アルキル基を意味し、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (XIII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びYは前述の

とおりである)を水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、トリエチルアミン又は荷性ソーダ等の塩基の存在下にベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン又はジメトキシエタン等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下においてマロン酸ジエステルと反応させることにより合成することができる。

(工程11)

化合物(I) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである)は、化合物(XIV) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>7</sub> は前述のとおりである)を無水アルコール溶液中、冷却下乃至加温下でヒドロキシアミンと反応させることにより合成することができる。

なお、Rの置換基が水酸基であるような化合物の場合は、置換基としてメトキシ基等を有する化合物を合成し、これを酸性条件下で加水分解することにより合成することができる。

また、化合物(VIII)は下記のごとく置換基R<sub>1</sub>を閉環後に導入することにより合成することもできる。

(工程12)

化合物(XVI) (式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及びYは前述のとおりである)は、化合物(IV) (式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>6</sub> は前述のとおりである)と化合物(XV) (式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及びYは前述のとおりである)とをトリエチルアミン、ピリジン又はN-メチルモルホリン等の塩基存在下に、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、ピリジン若しくはアセトン等の有機溶媒、又はこれらの混合溶媒中で、冷却下乃至室温下で反応させることにより合成することができる。

(工程13)

化合物(XVII) (式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及びYは前述のとおりで

ある) は、化合物 (XVI) (式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及びYは前述のとおりである) を硫酸又はp-トルエンスルホン酸等の酸触媒及び無水酢酸等の脱水剤の存在下、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、クロロホルム若しくはテトラヒドロフラン等の有機溶媒又は無溶媒で、室温乃至加温下、好ましくは加温下に反応させることにより合成することができる。

(工程 1 4)

化合物 (XVIII) (式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及びYは前述のとおりである) は、化合物 (XVII) (式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及びYは前述のとおりである) をジイソブチルアルミニウムハイドライド等の還元剤を用いて、ベンゼン、トルエン、エーテル、ジオキサン又はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中で常法により還元することにより合成することができる。

(工程 1 5)

化合物 (VIII) (式中、R、 $R_4$  及び $R_5$  は前述のとおりである) は、化合物 (XVIII) (式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及びYは前述のとおりである) と化合物 (XIX) (式中、R<sub>1</sub> 及びXは前述のとおりである) とを水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、トリエチルアミン又は苛性ソーダ等の塩基の存在下に、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド若しくはジメチルスルホキシド等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下に反応させることにより合成することができる。

さらに、化合物 (VI) は下記の経路でも合成可能である。

(工程 1 6)

化合物 (VI) (式中、R、 $R_4$ 、 $R_5$  及び $R_6$  は前述のとおりである) は、化合物 (XVI) (式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及びYは前述のとおりである) と化合物 (XIX) (式中、R<sub>1</sub> 及びXは前述のとおりである) とを水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、トリエチルアミン又は苛性ソーダ等の塩基の存在下にベンゼン、ト

ルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド若しくはジメチルスルホキシド等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下に反応させることにより合成することができる。

(工程 17)

化合物 (VII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>6</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (III) (R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 及びR<sub>6</sub> は前述のとおりである) を硫酸又はp-トルエンスルホン酸等の酸触媒及び無水酢酸等の脱水剤の存在下、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、クロロホルム若しくはテトラヒドロフラン等の有機溶媒または無溶媒で、室温乃至加温下、好ましくは加温下にて反応させることにより合成することができる。

(工程 18)

化合物 (XXI) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>7</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (XI) (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) と化合物 (XX) (式中、R<sub>7</sub> は前述のとおりである) とを、系中で酢酸とピペリジンより形成されたピペリジニウムアセテート、エチレンジアンモニウムジアセテート又は酢酸アンモニウム等の触媒を用い、トルエン、ベンゼン等の有機溶媒中で、水を系外に除きながら、加熱還流することによって合成することができる。

(工程 19)

化合物 (XIV) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>7</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (XXI) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>7</sub> は前述のとおりである) を、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、酢酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒を用い、水素雰囲気下、常温乃至加熱下で反応することにより合成することができる。

(工程 20)

化合物 (XXII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びYは前述のとおりである) は、化合物 (XIV) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>7</sub> は前述のとおりである) を加水分解

し、ジカルボン酸とした後にチオニルクロリド、オキザリルクロリド等のハロゲン化試薬により合成することができる。

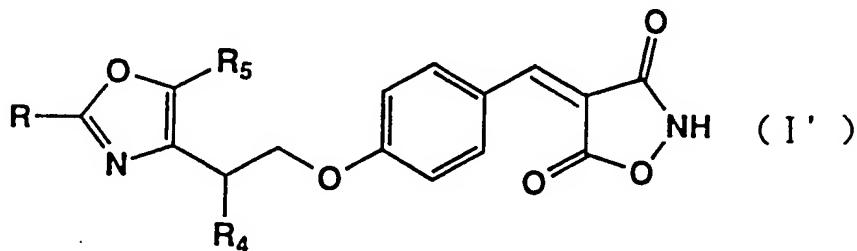
(工程21)

化合物 (I') (式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (XXII) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びYは前述のとおりである) に、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、ヒドロキシリルアミンを反応させることにより合成することができる。

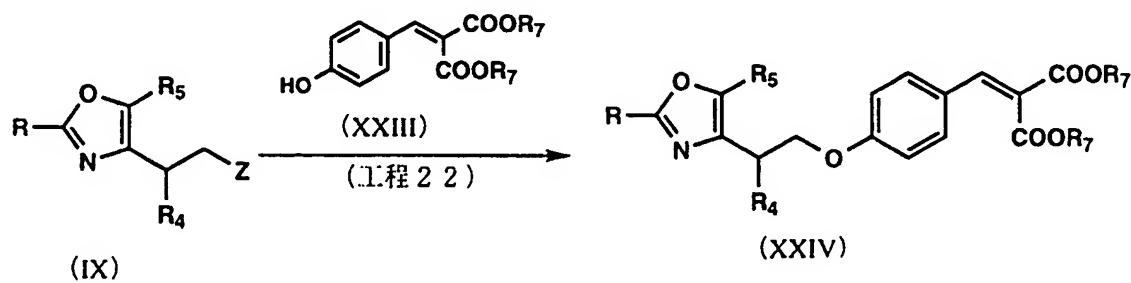
以上の方針は、特にP及びQが水素原子である場合に有用である。

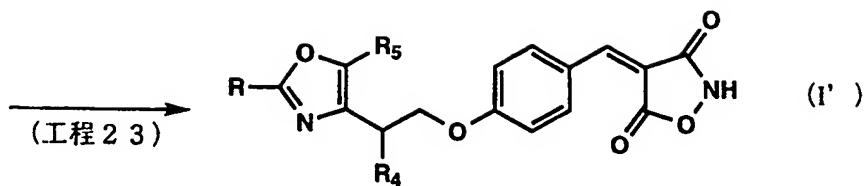
このようにして得られた化合物（I）は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

また、化合物 (I) において、P、Q が一緒になって結合した、一般式 (I')



(式中、R、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> は前述のとおりである。) で表される化合物は、例えば下記の方法によって合成することができる。





(工程22)

化合物 (XXI) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及びR<sub>7</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (IX)(式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び乙は前述のとおりである) と化合物 (XX) (式中、R<sub>7</sub> は前述のとおりである) を水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、トリエチルアミン又は荷性ソーダ等の塩基の存在下にベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン又はジメトキシエタン等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下に反応させることにより合成することができる。

(工程 2 3)

化合物 (I') (式中、R、R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は前述のとおりである) は、化合物 (XXI) (式中、R、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び R<sub>7</sub> は前述のとおりである) を無水メタノール溶液中、ナトリウムメトキシドを用い冷却下乃至加温下でヒドロキシアミンと反応させることにより合成することができる。

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されないことは言うまでもない。

## 実施例 1

## 工程1) ベンジル 3-アセトアミド-4-オキソペンタノエートの合成

L-アスパラギン酸  $\beta$ -ベンジルエステル (400 g, 1.79 mol) を  
トリエチルアミン (748 ml, 5.37 mol) 中に懸濁させ、これに無水酢

酸 (676 ml、7.16 mol) を攪拌下、0°Cにて滴下した。30分攪拌後、氷冷下にて4-ジメチルアミノピリジン (20.0 g、0.16 mol) を少しづつ添加した。次に、室温にて終夜攪拌した後、氷冷下にて氷を加え、発熱が収まった後、更に水 (700 ml) を加えた。7.5 N-水酸化カリウム水溶液を少しづつ加え、pH 9とした。酢酸エチル (1000 ml) にて3回抽出し、有機層を1N-塩酸 (1000 ml) で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 ml) で2回、飽和食塩水 (500 ml) にて順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮乾固することによって表題化合物 (390 g) を得た。

#### 工程2) メチル 3-アミノ-4-オキソペンタノエート・塩酸塩の合成

上記工程1) で合成した化合物 (390 g、1.50 mol) に、6N-塩酸 (700 ml) を加え、2時間還流下攪拌した。室温まで冷却後、反応液をジクロロメタン (500 ml) で2回洗浄し、水層を濃縮乾固した。氷冷下、これに塩酸性メタノール (1500 ml) を加え、攪拌し、徐々に昇温し、室温にて終夜攪拌した。これを濃縮乾固することによって粗生成物 (247 g) を得た。この粗生成物 (60 g) をイソプロパノールより再結晶することにより、白色固体として表題化合物 (30 g) を得た。

#### 工程3) メチル 3-(ベンゼン-2-カルボキサミド)-4-オキソペンタノエートの合成

上記工程2) で合成した化合物 (9.40 g、51.3 mmol) を0°Cにてジクロロメタン (200 ml) 中に懸濁させ、これにベンゾイルクロライドを添加し、更に攪拌下、N-メチルモルホリン (20.8 g、0.2 mol) をゆっくり滴下した。3時間半攪拌した後、水 (100 ml) を加え、有機層を分離した。更に水層からジクロロメタン (100 ml) にて有機層を抽出した。抽出した有機層を合わせ、1N-塩酸水溶液 (100 ml) 及び水 (100 ml) にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮乾固することにより表題化合物 (12.75 g、収率100%) を得た。

#### 工程4) メチル [2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル] アセテートの合成

上記工程 3) で合成した化合物 (12.75 g, 51.2 mmol) に無水酢酸 (70 ml) を加え、溶解し、更に攪拌下、濃硫酸 (1.0 ml) を滴下した。これを 90 °C にて 3 時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応液に水 (100 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、ジクロロメタン (100 ml) で抽出した。硫酸マグネシウムにて、乾燥後、濃縮乾固することにより表題化合物 (8.75 g、収率 74%) を得た。

工程 5) 2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エタノールの合成

窒素気流下、0 °C にてジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (133 ml, 133.20 mmol) に、上記工程 4) で合成した化合物 (8.75 g, 37.88 mmol) のトルエン (200 ml) 溶液を滴下し、2 時間後、メタノール (100 ml) を滴下した。次に、このゲル状反応混合物に 2N-塩酸 (700 ml) を加え、溶解し、更に酢酸エチル (500 ml) にて 4 回抽出した。この抽出した有機層を合わせ、飽和食塩水 (200 ml) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮乾固することにより表題化合物 (7.69 g、収率 100%) を得た。

工程 6) 2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル]-1-エチルトシレートの合成

上記工程 5) で合成した化合物 (7.69 g, 37.88 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 ml) にピリジン (30 ml) を加え、更に 0 °C にて、p-トルエンスルホニルクロライド (7.58 g, 39.77 mmol) を徐々に加えた。6 時間攪拌した後、ジクロロメタン (100 ml) を加え希釈し、希塩酸 (100 ml) を加えた。これを分液し、有機層を水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) にて順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮乾固することによって表題化合物 (11.63 g、収率 86%) を得た。

工程 7) 4-[2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ] ベンズアルデヒドの合成

窒素気流下にて、水素化ナトリウム 60% 油状物 (3. 14 g, 78. 4 mmol) を *n*-ヘキサン (20 ml) で 2 回洗浄し、これにジメチルホルムアミド (20 ml) を加え、0°C に冷却した。これに攪拌下、4-ヒドロキシアルデヒド (9. 57 g, 78. 4 mmol) のジメチルホルミアミド溶液 (20 ml) を加えた。10 分間攪拌した後、上記工程 6) で合成した化合物 (28 g, 78. 4 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) を滴下した。室温まで昇温させ、60 時間攪拌した。次に、この溶液に 1 N 塩酸にて中和した後、酢酸エチル (100 ml) で 2 回抽出した。更に抽出した有機層を水 (100 ml) で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、無色固体の表題化合物 (24. 1 g、収率 100%) を得た。

工程 8) 4-[2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジルアルコールの合成

上記工程 7) で合成した化合物 (20 g, 65. 1 mmol) のエタノール溶液 (300 ml) にソジウムボロハイドライド (2. 46 g, 65. 1 mmol) を徐々に加え、1 時間攪拌する。その後、エタノールを留去した後、水 (200 ml) を加え、沈殿物を濾取することにより黄色固体の表題化合物 (19. 5 g、収率 97%) を得た。

工程 9) 4-[2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジルクロライドの合成

上記工程 8) で合成した化合物 (19. 18 g, 62. 1 mmol) と塩化亜鉛 (1. 74 g, 12. 78 mmol) のジオキサン溶液 (300 ml) に攪拌下、室温でチオニルクロライド (8. 9 ml, 124. 2 mmol) を徐々に加え、更に 1 時間攪拌する。攪拌後、減圧下でジオキサン及びチオニルクロライドを留去し、水 (200 ml) を加え、ジクロロメタン (100 ml) で 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。乾燥後、溶媒を留去することにより黄色固体の表題化合物 (19. 69 g、収率 94%) を得た。

工程 10) ジエチル 4-[2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジルマロネートの合成

窒素気流下にて、水素化ナトリウム 60% 油状物 (488 mg, 12.2 mmol) を n-ヘキサン (5 ml) で 2 回洗浄し、これにテトラヒドフラン (20 ml) を加え、0°C に冷却した。これに攪拌下、マロン酸ジエチル (1.95 g, 12.2 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、上記工程 9) で合成した化合物 (4 g, 12.2 mmol) を加え、70°C で 2 時間加熱した。室温まで昇温させ、この溶液に 1 N 塩酸にて中和した後、ジクロロメタン (100 ml) で 2 回抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。その後、この溶液を中圧液体クロマクグラフィー (展開溶媒 ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより無色固体の表題化合物 (3.13 g、収率 57%) を得た。

工程 11) 4 - [4 - [2 - (2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 3, 5-イソオキサゾリジンジオンの合成

ヒドロキシアミン・塩酸塩 (348 mg, 5.00 mmol) の無水メタノール溶液 (4 ml) をナトリウムメトキシド (540 mg, 9.99 mmol) の無水メタノール溶液 (4 ml) に 0°C で加える。沈殿した塩化ナトリウムを濾去した後、上記工程 10) で合成した化合物 (1.5 g, 3.33 mmol) の無水メタノール溶液 (4 ml) を加え、室温で終夜攪拌する。攪拌後、溶媒を留去し、残渣を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、エーテル (20 ml) で 2 回洗浄する。この水層に 1 N 塩酸を加え、酸性とした。エーテル (50 ml) で 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、得られた固体をエーテルに溶解し、不溶物を除いた。減圧下で、エーテルを留去することにより無色固体の表題化合物 (412 mg、収率 32%) を得た。

実施例 1'

ジメチル 4 - [2 - (2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデンマロネートの合成 (工程 18)

実施例 1、工程 7) で合成した化合物 (2.94 g, 0.01 mol) のトルエン (30 ml) 溶液に、ジメチルマロネート (1.39 g, 0.01 mol)、酢酸 0.3 ml、及びピペリジン 0.3 ml を加え、ディーンスターク装置を用いて、水を系外に除去しながら加熱還流した。4 時間後、トルエンを留去し、得

られた残渣をメタノールより再結晶することにより、無色固体（2. 5 g、収率60%）を得た。

ジメチル 4-[2-[2-(2-フェニル)-5-メチル-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジルマロネートの合成（工程19）

上記化合物（2. 5 g、0. 06 mol）を、メタノール-ジオキサン混合溶媒（1:5、20 ml）に溶かし、5%Pd-C、150 mgを加え、H<sub>2</sub> 雰囲気下、常温、常圧で激しく攪拌する。2時間後、触媒を濾去し、溶媒を留去することにより、固体を得た。メタノールより再結晶することにより、無色固体（2. 15 g、収率85%）を得た。

4-[4-[2-(2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]-3, 5-イソオキサゾリジンジオンの合成（工程11）

ヒドロキシアミン・塩酸塩（360 mg、5. 3 mmol）の無水メタノール溶媒（4 ml）にナトリウムメトキシド（574 mg、10. 6 mmol）の無水メタノール溶液（4 ml）を徐々に加える。沈殿した塩化ナトリウムを濾去後、上記化合物（1. 5 g、3. 5 mmol）の無水メタノール溶液（4 ml）を加え、60°Cで3時間攪拌する。

溶媒を留去し、残渣に1NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>水溶液を加え（50 ml）酸性とする。エーテル（50 ml）で2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒留去後得られた固体を、メタノールを用いて2回再結晶を繰り返し、無色固体（650 mg、47%）を得た。

mp: 154. 6-155. 4°C

400 MHzのNMRにおけるシグナルは、2. 35 (s, 3H), 2. 92 (t, J=6. 5 Hz, 2H), 3. 23-3. 27 (m, 2H), 3. 50 (t, J=4. 9 Hz, 1H), 4. 11 (t, J=6. 7 Hz, 2H), 6. 77-7. 95 (m, 9H)

#### 参考例1

ジエチル 4-ヒドロキシベンジリデンマロネートの合成

4-ヒドロキシベンズアルデヒド（24. 4 g、0. 20 mol）、ジエチル

マロネート (30.4 ml、0.2 mol)、安息香酸 (3.0 g) 及びピペリジン (3.0 ml) をトルエン (200 ml) に溶解し、ディーンスタークにて脱水下 6 時間還流した。室温まで冷却した後、析出固体を濾取し、トルエン、0.5 N クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びエーテルにて順次洗浄した。得られた固体を減圧乾燥することにより白色固体の表題化合物を定量的に得た。

## 実施例 2

### 工程 22) ジエチル [4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデンマロネートの合成

窒素気流下にて、水素化ナトリウム 60% 油状物 (616 mg、15.4 mmol) を *n*-ヘキサン (2 ml) で 2 回洗浄し、これにジメチルホルムアミド (20 ml) を加え、0 °C に冷却した。この溶液に上記参考例 1 で合成したジエチル 4 - ヒドロキシベンジリデンマロネート (4.07 g、15.4 mmol) を加え、10 分間攪拌後、実施例 1 の工程 6) で合成した化合物 (5.00 g、14.0 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、この抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した。洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 98 : 2) にて精製することにより白色固体の表題化合物 (5.44 g) を得た。

### 工程 23) 4 - [4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデン] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオンの合成

ヒドロキシアミン・塩酸塩 (977 mg、14.1 mmol) の無水メタノール溶液 (10 ml) をナトリウムメトキシド (956 mg、14.1 mmol) の無水メタノール溶液 (10 ml) に 0 °C で加える。沈殿した塩化ナトリウムを濾去した後、上記工程 17) で合成した化合物 (4.21 g、9.37 mmol) の無水メタノール溶液 (10 ml) を加えた。更に 1 当量のナトリウムメトキシドを加え、3 時間攪拌した。攪拌後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得

られた固体をエーテルに溶解し、不溶物を除いた。減圧下で、エーテルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝95：5）にて精製することにより白色固体の表題化合物（1.45 g、収率32%）を得た。

#### 実施例3～4

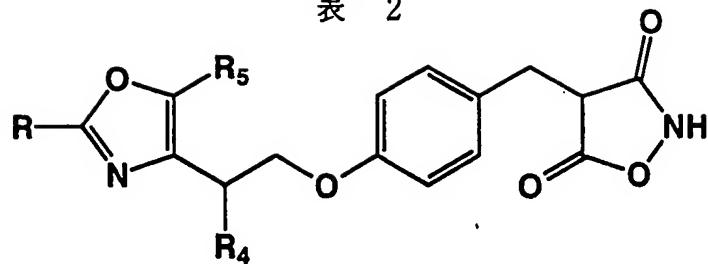
実施例1と同様にして表1の化合物を得た。

表 1

No.	化合物	融点	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ $\delta$ 值)
1		91.7 ~ 94.2 °C	2.35(s,3H),2.92(t,J=6.5Hz,2H),3.01-3.70(m,3H),4.11(t,J=6.7Hz,2H),6.75-8.00(m,9H)
1'		154.6 ~ 155.4 °C	2.35(s,3H),2.92(t,J=6.5Hz,2H),3.23-3.27(m,2H),3.50(t,J=4.9Hz,1H),4.11(t,J=6.7Hz,2H),6.77-7.95(m,9H)
2		151.2 ~ 152.4 °C	2.37(s,3H),3.00(t,J=6.8Hz,2H),4.30(t,J=6.8Hz,2H),6.88(d,J=8.8Hz,2H),7.41(m,5H),7.92(brs,1H),7.98(m,2H),8.07(s,1H)
3		114.0 ~ 116.5 °C	2.37(s,3H),2.94(t,J=6.4Hz,2H),3.19-3.51(m,3H),4.15(t,J=6.4Hz,2H),6.78(d,J=8.6Hz,2H),7.13(d,J=8.6Hz,2H),7.37(m,2H),7.82(m,2H)
4		100.0 ~ 102.0 °C	1.68(t,J=7.1Hz,3H),2.21(s,3H),2.79(t,J=6.6Hz,2H),2.95(d,J=7.8Hz,2H),3.49(t,J=7.8Hz,1H),4.08(t,J=6.6Hz,2H),5.22(q,J=7.1Hz,1H),6.80(d,J=8.6Hz,2H),7.10(d,J=8.6Hz,2H),7.1-7.2(m,1H),7.32(m,1H),7.66(m,1H),8.46(m,1H) (DMSO-d6)

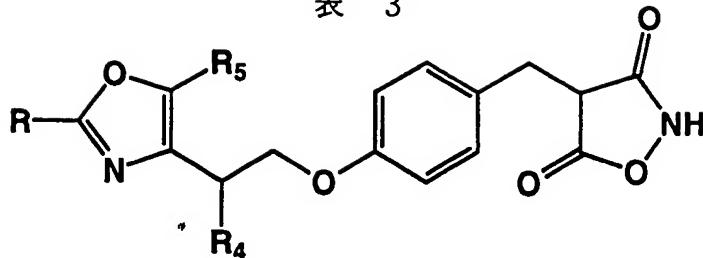
本発明は、上記実施例に限定されるものではないことは上記した通りである。  
例えば下記表 2 乃至表 17 に示すような化合物も本発明に属するものである。

表 2



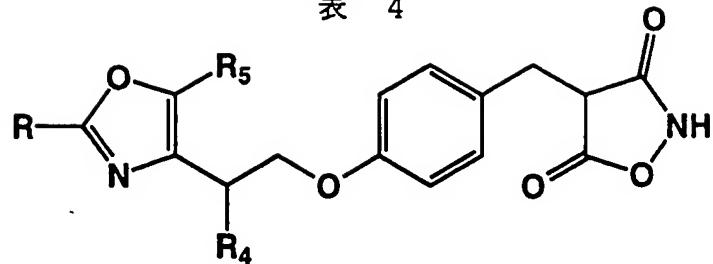
R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<chem>Oc1ccccc1</chem>	H	Me	<chem>C1CCCC1</chem>	H	Me	<chem>c1ccncc1</chem>	H	Me
<chem>Mc1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	"	"	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	"	"
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	"	"	<chem>CC#Cc1ccncc1</chem>	"	Et
<chem>SC(=S)c1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	"	"	<chem>CC#Cc1ccncc1</chem>	"	"
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	"	Et	<chem>CC1CCCC1</chem>	"	"	<chem>CC(N)c1ccncc1</chem>	"	Me
<chem>O=[N+]([O-])c1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	Et	"	<chem>CC(Me)c1ccncc1</chem>	"	"
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	"	Et	<chem>CC(=O)c1ccncc1</chem>	Me	"
<chem>CC#Cc1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	H	Me	<chem>BrC1=CC=CC=N1</chem>	H	"
<chem>Clc1ccccc1</chem>	"	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	"	"	<chem>CC(O)c1ccncc1</chem>	"	"
<chem>CC(N)c1ccccc1</chem>	Me	"	<chem>CC1(C)CCCC1</chem>	"	"	<chem>CC(N)c1ccncc1</chem>	"	"

表 3



R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	H	Me		H	Me		H	Me
	〃	〃		〃	〃		〃	〃
	〃	Et		〃	〃		〃	Et
	〃	Me		〃	〃		〃	〃
	〃	〃		〃	〃		〃	Me
	〃	〃		Et	〃		〃	〃
	〃	〃		〃	Et		Me	〃
	〃	〃		H	Me		H	〃
	〃	〃		〃	〃		〃	〃
	Me	〃		〃	〃		〃	〃

表 4



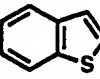
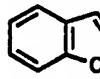
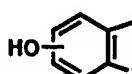
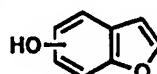
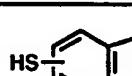
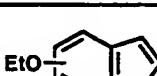
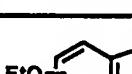
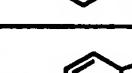
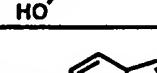
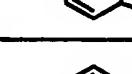
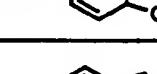
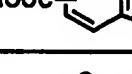
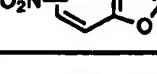
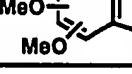
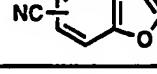
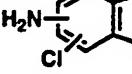
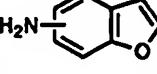
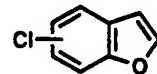
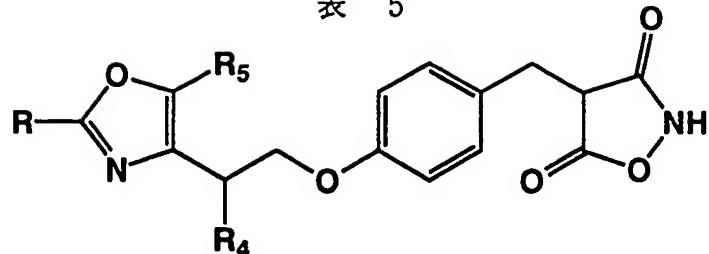
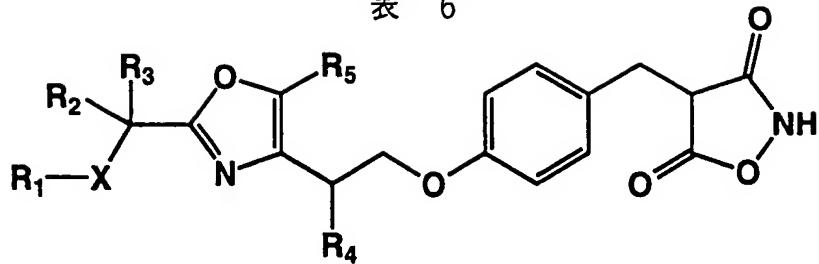
R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	H	Me		H	Me		H	Me
	〃	〃		〃	〃		〃	〃
	〃	Et		〃	〃		〃	Et
	〃	Me		〃	〃		〃	〃
	〃	〃		〃	〃		〃	Me
	〃	〃		Et	〃		〃	〃
	〃	〃		〃	Et		Me	〃
	〃	〃		H	Me		H	〃
	〃	〃		〃	〃		〃	〃
	Me	〃		〃	〃		〃	〃

表 5



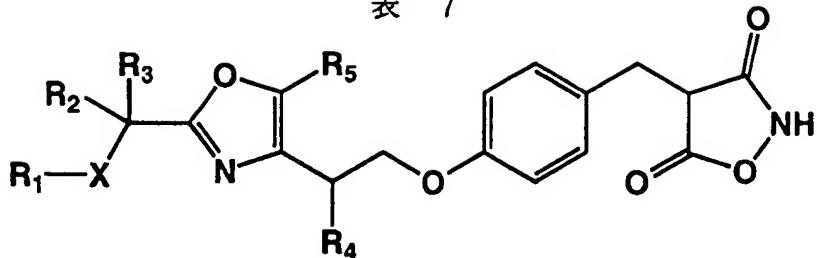
R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	H	Me		H	Me		H	Me
	〃	〃		〃	〃		〃	〃
	〃	Et		〃	〃		〃	Et
	〃	Me		〃	〃		〃	〃
	〃	〃		〃	〃		〃	Me
	〃	〃		Et	〃		〃	〃
	〃	〃		〃	Et		Me	〃
	〃	〃		H	Me		H	〃
	〃	〃		〃	〃		〃	〃
	Me	〃		〃	〃		〃	〃

表 6



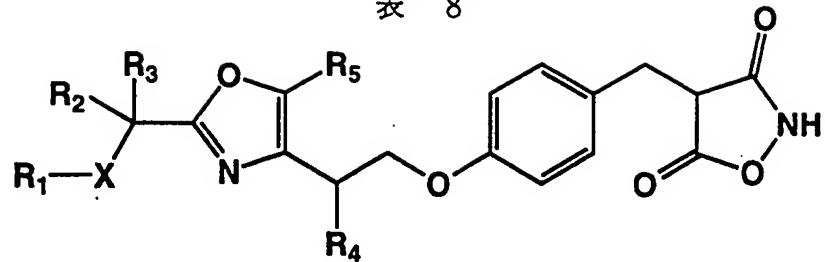
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	S	H	Me	H	Me		S	H	Me	H	Me
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	H	〃	Et
	〃	〃	H	Me	〃		〃	〃	〃	Et	〃
	〃	〃	〃	〃	Et		〃	〃	〃	〃	Me
	〃	〃	〃	H	Me		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	H	〃
	〃	〃	Me	〃	〃		〃	〃	Me	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃

表 7



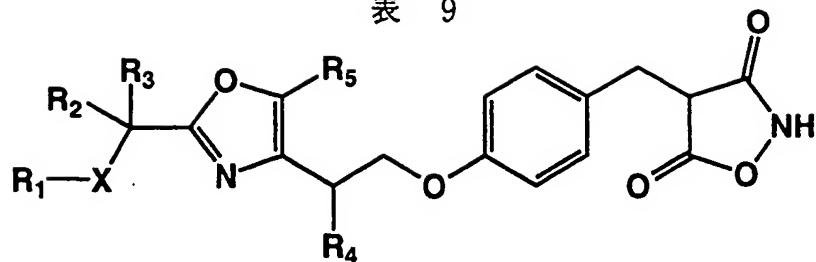
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<chem>Nc1ccncc1</chem>	S	H	Me	H	Me	<chem>Nc1ccncc1</chem>	S	H	Me	H	Me
<chem>Oc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>Oc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃
<chem>Mc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>Mc1ccncc1</chem>	〃	〃	H	〃	Et
<chem>EtOc1ccncc1</chem>	〃	〃	H	Me	〃	<chem>EtOc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	Et	〃
<chem>HSc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	Et	<chem>HSc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	Me
<chem>c1ccccc1Oc2ccncc2</chem>	〃	〃	〃	H	Me	<chem>MeOc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃
<chem>O=[N+]([O-])c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>O=[N+]([O-])c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	H	〃
<chem>HOOCc1ccncc1</chem>	〃	〃	Me	〃	〃	<chem>HOOCc1ccncc1</chem>	〃	〃	Me	〃	〃
<chem>Nc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>Nc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃
<chem>Clc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>Clc1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃

表 8



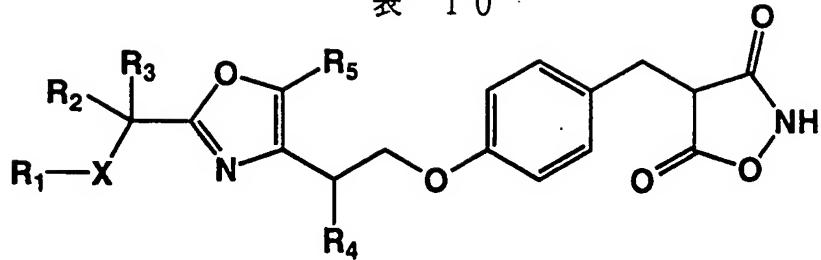
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	S	H	Me	H	Me		S	H	Me	H	Me
	"	"	"	"	"		"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	H	"	Et
	"	"	H	Me	"		"	"	"	Et	"
	"	"	"	"	Et		"	"	"	"	Me
	"	"	"	H	Me		"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	"	H	"
	"	"	Me	"	"		"	"	Me	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	"	"	"

表 9



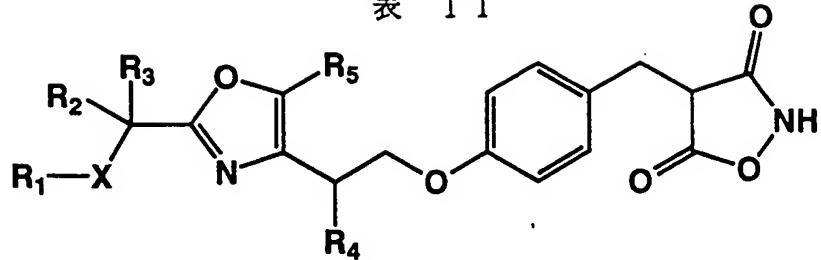
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	S	H	Me	H	Me		S	H	Me	H	Me
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	H	〃	Et
	〃	〃	H	Me	〃		〃	〃	〃	Et	〃
	〃	〃	〃	〃	Et		〃	〃	〃	〃	Me
	〃	〃	〃	H	Me		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	H	〃
	〃	〃	Me	〃	〃		〃	〃	Me	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃

表 10



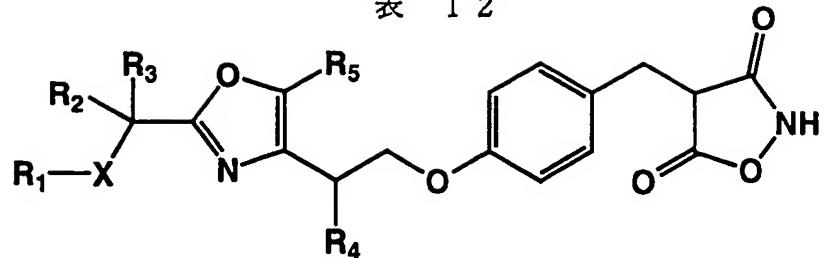
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Ph	O	H	Me	H	Me	H <sub>2</sub> N-	O	H	Me	H	Me
HO-	"	"	"	"	"	MeOC-	"	"	"	"	"
Me-	"	"	"	"	"	Et <sub>2</sub> N-	"	"	H	"	Et
EtO-	"	"	H	Me	"	t-Bu-	"	"	"	Et	"
HS-	"	"	"	"	Et	MeO-	"	"	"	"	Me
-O-	"	"	"	H	Me	Cl-	"	"	"	"	"
O <sub>2</sub> N-	"	"	"	"	"	H <sub>2</sub> N-	"	"	"	H	"
HOOC-	"	"	Me	"	"	t-Bu-	"	"	Me	"	"
NC-	"	"	"	"	"	H <sub>2</sub> N-	"	"	"	"	"
Cl-	"	"	"	"	"	Me-	"	"	"	"	"

表 11



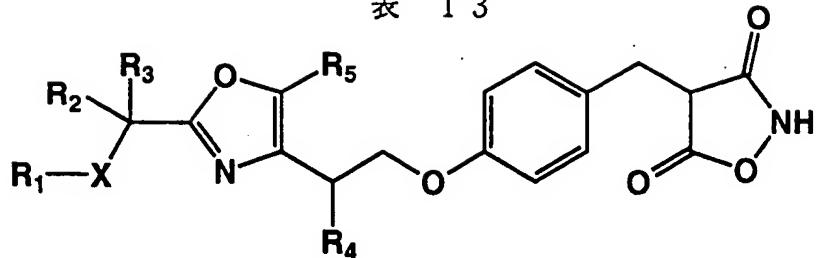
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<chem>H2N-c1ccncc1</chem>	O	H	Me	H	Me	<chem>H2N-c1ccncc1</chem>	O	H	Me	H	Me
<chem>HO-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>HO-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃
<chem>Me-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>Me-c1ccncc1</chem>	〃	〃	H	〃	Et
<chem>EtO-c1ccncc1</chem>	〃	〃	H	Me	〃	<chem>EtO-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	Et	〃
<chem>HS-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	Et	<chem>HS-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	Me
<chem>c1cc(Oc2ccccc2)nc1</chem>	〃	〃	〃	H	Me	<chem>MeOC-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃
<chem>O2N-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>O2N-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	H	〃
<chem>HOOC-c1ccncc1</chem>	〃	〃	Me	〃	〃	<chem>HOOC-c1ccncc1</chem>	〃	〃	Me	〃	〃
<chem>NC-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>NC-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃
<chem>Cl-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃	<chem>Cl-c1ccncc1</chem>	〃	〃	〃	〃	〃

表 12



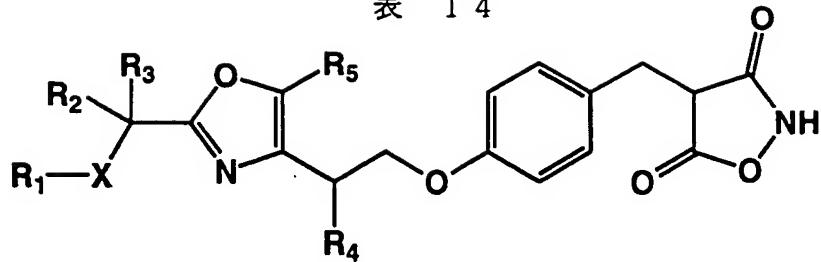
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	O	H	Me	H	Me		O	H	Me	H	Me
	"	"	"	"	"		"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	H	"	Et
	"	"	H	Me	"		"	"	"	Et	"
	"	"	"	"	Et		"	"	"	"	Me
	"	"	"	H	Me		"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	"	H	"
	"	"	Me	"	"		"	"	Me	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	"	"	"
	"	"	"	"	"		"	"	"	"	"

表 13



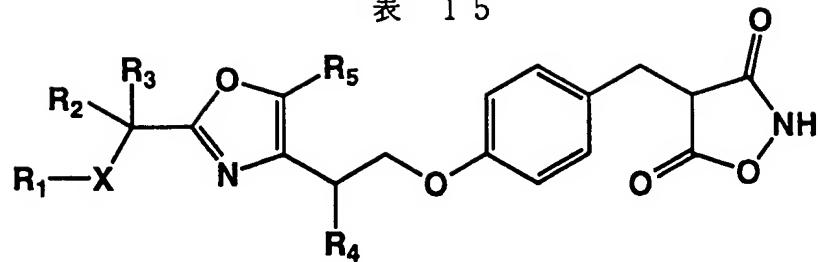
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	O	H	Me	H	Me		O	H	Me	H	Me
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	H	〃	Et
	〃	〃	H	Me	〃		〃	〃	〃	Et	〃
	〃	〃	〃	〃	Et		〃	〃	〃	〃	Me
	〃	〃	〃	H	Me		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	H	〃
	〃	〃	Me	〃	〃		〃	〃	Me	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃

表 14



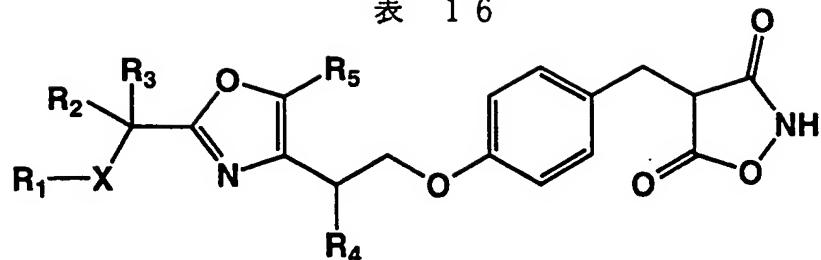
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	NH	H	Me	H	Me		NH	H	Me	H	Me
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	H	〃	Et
	〃	〃	H	Me	〃		〃	〃	〃	Et	〃
	〃	〃	〃	〃	Et		〃	〃	〃	〃	Me
	〃	〃	〃	H	Me		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	H	〃
	〃	〃	Me	〃	〃		〃	〃	Me	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃

表 15



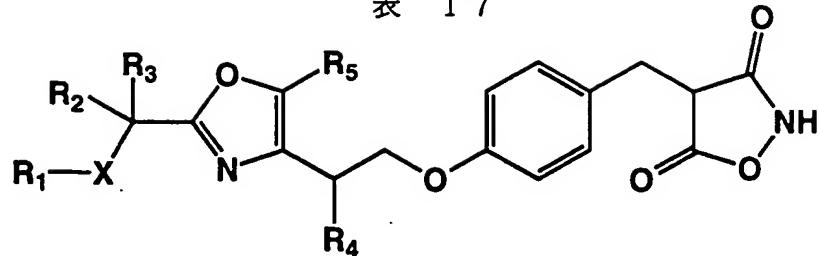
R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
<chem>Nc1ccncc1</chem>	NH	H	Me	H	Me	<chem>Nc1ccncc1</chem>	NH	H	Me	H	Me
<chem>Oc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"	<chem>Oc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"
<chem>Mc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"	<chem>Mc1ccncc1</chem>	"	"	H	"	Et
<chem>EtOc1ccncc1</chem>	"	"	H	Me	"	<chem>EtOc1ccncc1</chem>	"	"	"	Et	"
<chem>HSc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	Et	<chem>HSc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	Me
<chem>c1cc(Oc2ccccc2)nc1</chem>	"	"	"	H	Me	<chem>MeOc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"
<chem>O=[N+]([O-])c1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"	<chem>O=[N+]([O-])c1ccncc1</chem>	"	"	"	H	"
<chem>HOOCc1ccncc1</chem>	"	"	Me	"	"	<chem>HOOCc1ccncc1</chem>	"	"	Me	"	"
<chem>Nc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"	<chem>Nc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"
<chem>Clc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"	<chem>Clc1ccncc1</chem>	"	"	"	"	"

表 16



R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	NH	H	Me	H	Me		NH	H	Me	H	Me
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	H	〃	Et
	〃	〃	H	Me	〃		〃	〃	〃	Et	〃
	〃	〃	〃	〃	Et		〃	〃	〃	〃	Me
	〃	〃	〃	H	Me		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	H	〃
	〃	〃	Me	〃	〃		〃	〃	Me	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃

表 17



R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
	NH	H	Me	H	Me		NH	H	Me	H	Me
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	H	〃	Et
	〃	〃	H	Me	〃		〃	〃	〃	Et	〃
	〃	〃	〃	〃	Et		〃	〃	〃	〃	Me
	〃	〃	〃	H	Me		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	H	〃
	〃	〃	Me	〃	〃		〃	〃	Me	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃
	〃	〃	〃	〃	〃		〃	〃	〃	〃	〃

## 試験例 1

薬理試験には、遺伝的に肥満、高血糖、高脂血症の病態を呈する糖尿病マウス (C57BL/KsJ-db/db、雄、ジャクソン・ラボラトリーズ／日本クレア、13週齢) 及び (KK-Ay、雄、日本クレア、13週齢) を用いた。また、対象として血糖降下剤CS-045 [ (±) -5 - [4 - (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル-メトキシ) ベンジル] - 2, 4-チアゾリジンジオン] (ダイアベーテス (Diabetes). 37巻、1549頁 (1988年) 参照) を用いた。

第1日の投与開始直前に、マウスの体重を測定し、血液試料を採取した。血清グルコース及びトリグリセリドを測定し、平均体重、平均血清グルコース値及びトリグリセリド値に差がつかないように各群に分けた (一群6-8匹)。

試験試料はすべて0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液にて懸濁し、第1、2、3及び4日に1日2回 (2回目の投与は1回目の投与の6時間後)、経口投与した。ビヒクル対象群は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を経口投与した。

第5日に再び血液試料を採取し、血清グルコース及びトリグリセリドを測定した。血液試料は、エーテル麻酔下において眼底静脈より $400\mu l$ ずつ採取し、氷温下に維持した。血清に分離 (12000回転、5分) 後、血清グルコースをヘキソキナーゼ法 (グルコース・HK・テスト「BMY」: ベーリンガーマンハイム山之内) により、血清トリグリセリドを酵素法 (トリグリセリカーラーIII 「BMY」: ベーリンガーマンハイム山之内) によりそれぞれ測定した。なお、測定機器として自動分析装置COBAS FARA (ロッシュ社) を用いた。

第5日におけるビヒクル対象群血清グルコース値及び血清トリグリセリド値からの各群のパーセント変化を以下のとく決定した。

血清グルコース値パーセント (%) 変化 =

[(各群、第5日の血清グルコース値) - (ピクル対象群、第5日の血清グルコース値)]

(ピクル対象群、第5日の血清グルコース値)]

× 1 0 0

血清トリグリセリド値パーセント(%)変化 =

[(各群、第5日の血清トリグリセリド値) - (ピクル対象群、第5日の血清トリグリセリド値)]

(ピクル対象群、第5日の血清トリグリセリド値)]

× 1 0 0

結果を表18に示す。

表 18

	用量 (mg/kg)	血清グルコース値 (%)		血清トリグリセリド値 (%)	
		KK-A <sup>y</sup> マウス	db/dbマウス	KK-A <sup>y</sup> マウス	db/dbマウス
実施例1	10	-38.3	-19.8	-50.3	-29.1
CS-045	100	-29.4	-21.5	-22.9	-55.5

表18に示すごとく、本発明化合物は対象化合物に比べ、いずれの系統の糖尿病マウスの血清グルコース値及び血清トリグリセリド値をも顕著に低下させた。

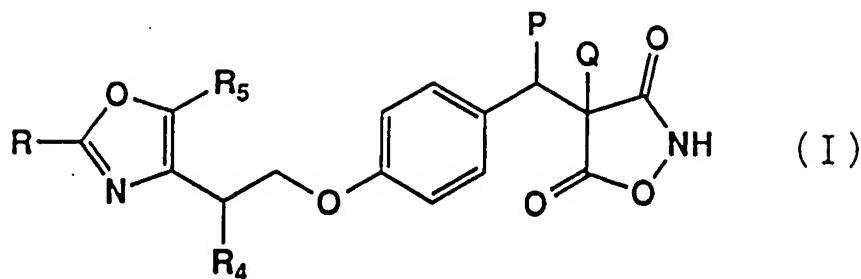
以上のことより、本発明化合物は優れた血糖及び脂質低下作用を有し、糖尿病及び高脂血症の予防及び治療に有効である。更に、糖尿病の合併症の予防及び治療薬としても期待される。

### 「産業上の利用可能性」

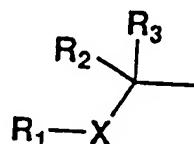
本発明のオキサゾリジン誘導体化合物（I）及びその塩は新規化合物であり、公知のオキサゾリン誘導体或いは他の糖尿病薬に比べ、極めて強力且つ毒性の極めて少ない血糖低下作用を有し、糖尿病の治療薬及び高脂血症治療薬として非常に有用である。また、本発明化合物は糖尿病合併症、とりわけ動脈硬化の予防に對してもその有用性が期待される。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、Rは置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよい縮合複素環基、又は下記一般式



（式中、R<sub>1</sub>は置換されてもよい芳香族炭化水素基、置換されてもよい環式脂肪族炭化水素基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよい縮合複素環基であり、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は同一又は異なっていてもよくそれぞれ水素原子又は低級アルキル基であり、Xは酸素原子、硫黄原子又は二級アミノ基である）で表される基であり、R<sub>4</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sub>5</sub>は低級アルキル基であり、P及びQはそれぞれ水素原子であるか又はPとQは一緒になって結合を表す]で表される新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体、又はその医薬上許容し得る塩。

2. R<sub>4</sub>が水素原子であり、R<sub>5</sub>が低級アルキル基である請求の範囲第1項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。
3. Rが置換されてもよいフェニル基、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選

ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を含む 5 乃至 6 員の置換されてもよい芳香族複素環基、又は上記芳香族複素環とベンゼン環とが縮合してなる置換されてもよい縮合芳香族複素環基である請求の範囲第 2 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

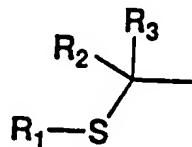
4. R がフェニル基、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を含む 5 乃至 6 員の芳香族複素環基、又は上記芳香族複素環とベンゼン環とが縮合してなる縮合芳香族複素環基である請求の範囲第 3 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

5. R がフェニル基、又はベンゼン環と硫黄原子を含む 5 乃至 6 員の複素環とが縮合した縮合芳香族複素環基である請求の範囲第 3 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

6. R がフェニル基、ベンゾチエニル基、又は 1-メチル-1-(2-ピリジルチオ) メチル基である請求の範囲第 2 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

7. R がフェニル基である請求の範囲第 2 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

8. R が



である請求の範囲第 2 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

9.  $R_1$  は置換されてもよいフェニル基、又は硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原子を含む 5 乃至 6 員の置換されてもよい芳香族複素環基である請求の範囲第 8 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

10.  $R_1$  が硫黄原子、酸素原子及び窒素原子から選ばれる 1 乃至 2 個の複素原

子を含む 5 乃至 6 員の芳香族複素環基である請求の範囲第 8 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

11.  $R_1$  が窒素原子を含む 5 乃至 6 員の芳香族複素環基である請求の範囲第 8 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

12.  $R_1$  がピリジル基である請求の範囲第 8 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

13. 4 - [4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオン;

4 - [4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジリデン] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオン;

4 - [4 - [2 - (2 - ベンゾチエニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 3, 5 イソオキサゾリジンジオン; および

4 - [4 - [2 - [5 - メチル - [2 - (2 - ピリジルチオ) エチル] - 4 - オキサゾリル] エトキシ] ベンジル] - 3, 5 - イソオキサゾリジンジオンから選ばれる請求の範囲第 1 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩。

14. 請求の範囲第 1 項記載の新規なイソオキサゾリジンジオン誘導体又はその医薬上許容し得る塩および担体を含有する医薬組成物。

15. 糖尿病の予防又は治療剤である請求の範囲第 14 項記載の医薬組成物。

16. 高脂血症の予防又は治療剤である請求の範囲第 14 項記載の医薬組成物。

17. 動脈硬化予防剤である請求の範囲第 14 項記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP94/02233

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D413/12, 413/14, A61K31/42, 31/435, 31/47, 31/44,  
31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D413/12, 413/14, A61K31/42, 31/435, 31/47, 31/44  
31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-170478 (Pfizer Inc.), July 24, 1991 (24. 07. 91), Claim &EP, A1, 428312	1-17

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 8, 1995 (08. 02. 95)

Date of mailing of the international search report

February 28, 1995 (28. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C2 C07D413/12, 413/14, A61K31/42,  
31/435, 31/47, 31/44, 31/505

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C2 C07D413/12, 413/14, A61K31/42,  
31/435, 31/47, 31/44, 31/505

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-170478 (ファイザー・インコーポレーテッド), 24. 7月. 1991 (24. 07. 91), 特許請求の範囲 & EP, A1, 428312	1-17

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の  
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
 に引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
 性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
 がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  08. 02. 95	国際調査報告の発送日  28.02.95
名称及びあて先  日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  池田正人 4C 7602 電話番号 03-3581-1101 内線 3454